

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/DE05/000095

International filing date: 24 January 2005 (24.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 003 781.7
Filing date: 23 January 2004 (23.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 June 2005 (17.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10 2004 003 781.7

Anmeldetag: 23. Januar 2004

Anmelder/Inhaber: MCS Micro Carrier Systems GmbH, 41460 Neuss/DE

Bezeichnung: Bisphosphonsäure Derivate

IPC: C 07.J, C 07 F

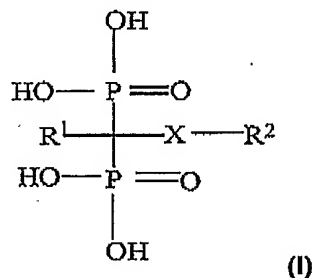
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. Juni 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

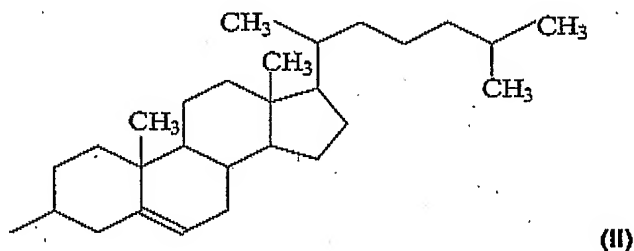

Stremmé

Zusammenfassung

Es wird ein Bisphosphonsäure-Derivat mit der allgemeinen Formel (I) beansprucht



worin R^1 H, OH, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Aminoalkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl ist,
 X eine direkte Bindung ist, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n$ -, $-(\text{OCR}^3\text{HCH}_2)_m$ -, R^3 bedeutet H oder CH_3 ,
 $-(\text{CR}^4\text{HCH}_2\text{O})_n$ -, R^4 bedeutet H oder CH_3 , $-(\text{OCR}^5\text{HCH}_2)_m$ -(C_1 - C_6)-, worin R^5 H oder CH_3 bedeutet,
 $-(\text{OCR}^6\text{HCH}_2)_m$ -(C_1 - C_6)-, worin R^6 H oder CH_3 bedeutet,
 R^2 ein Rest mit der Formel (II) ist



oder eine Fettsäurekette, bestehend aus 8 bis 22 Kohlenstoff-Atomen.

Die beanspruchte Verbindung kann zur Herstellung liposomaler Zubereitungen und zur Herstellung von Medikamenten, die zur Behandlung von Tieren und Menschen verwendet werden, eingesetzt werden.

MCS Micro Carrier Systems GmbH
Stresemannallee 6
41460 Neuss

Bisphosphonsäure Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäureverbindungen mit der Formel (I) und/oder deren löslichen Salzen oder Hydraten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmakologisch wirksame Konjugate Formel (I) mit und ohne Spacer-Molekülen.

Weitere Aspekte betreffen neue Verwendungen der bekannten Analoga der beschriebenen Bisphosphonsäurederivate.



Hintergrund

Phosphonsäure-Derivate und ihre technische Anwendung

Phosphonsäuren sind organische Bestandteile, die eine oder mehrere $C-PO(OH)_2$ -Gruppe(n) mit stabilen, kovalenten Kohlenstoff-Phosphor-Bindungen aufweisen. Phosphonate sind effektive Chelat-Komplexbildner für di- und trivalente Metallionen. Die meisten Phosphonate sind den Aminocarboxylaten, wie EDTA, NTA und DTPA, sehr ähnlich.

Außerdem inhibieren sie auch sehr wirksam Kristallwachstum und Korrosion.

Aufgrund dieser Eigenschaften werden sie bei zahlreichen technischen und industriellen Anwendungen eingesetzt. Ein wichtiger Einsatz in der Industrie ist ihr Gebrauch in Kühlwasser, Entsalzungssystemen und auf Ölfeldern, um die Korrosion zu inhibieren.

Sowohl in der Textilindustrie als auch in der Papier- und Zellstoff-Herstellung werden Phosphonate als Stabilisatoren für Bleichmittel verwendet, indem sie als Chelat-Komplexbildner fungieren, die das Peroxid inaktivieren können.

Ein Beispiel aus der Umwelt für den Gebrauch von Phosphonaten ist das Glyphosat (N-Phosphonomethylglycin), ein nicht-selektives Herbizid, welches das Pflanzenwachstum durch die Hemmung einer biochemischen Kaskade kontrolliert.

Polyphosphate stellen Polymere (Kondensationsprodukte) von Orthophosphat-Resten dar, die durch energiereiche Phosphoanhydrid-Bindungen (Sauerstoff-Brücken) gebunden sind. Polyphosphat (PolyP) wird im menschlichen Körper synthetisiert und ist in fast allen Zellen vorzufinden. Der grösste Anteil an PolyP ist in den knochenbildenden Osteoblasten anzutreffen. PolyP hat viele Funktionen, abhängig davon, welcher Körperabschnitt in

Betracht gezogen wird. Es speichert energiereiches Phosphat, komplexierendes Calcium oder andere divalente Kationen, es fungiert als Gegenion für basische Aminosäuren oder als Regulator des intrazellulären Spiegels von Adenylatnucleotiden.

PolyP wird häufig in Zahnpasten verwendet, weil angenommen wird, dass es die Kariesbildung verhindert was zurückgeführt wird auf die Fähigkeit, Hydroxylapatit mineralisieren zu können und sowohl dessen Azidität als auch dessen Löslichkeit verringern zu können [Schroeder, H.C., Biochemistry, 65, 296-303 (2000)].

Die Gruppe der Bisphosphonate wird zur Behandlung von verschiedenen Knochenerkrankungen und Erkrankungen, die den Calcium-Metabolismus betreffen, eingesetzt.

Bisphosphonate sind Pyrophosphat-Analoga, bei denen die Sauerstoffbrücke durch ein Kohlenstoffatom mit variierenden Seitenketten ersetzt wird. Die P-C-P Gruppe ist gegenüber enzymatischer Hydrolyse resistent, aus diesem Grund werden Bisphosphonate nicht im Körper metabolisiert. Bisphosphonate können in drei Generationen eingeteilt werden. Sie unterscheiden sich in der Substitution des Wasserstoffes durch verschiedene Seitenketten an zwei möglichen Positionen im Molekül. Alkyl-Seitenketten (z.B. Etidronat) charakterisieren die erste Generation. Die zweite Generation der Bisphosphonate umfasst die Amino-Bisphosphonate mit einer terminalen Aminogruppe (z.B. Alendronat). Seitenketten, die Ringe aufweisen, sind typisch für die dritte Generation (z.B. Zolendronat).

Medizinische Anwendungen von Phosphonaten

In der Knochen-Szintigraphie werden Phosphonate als Diagnostika eingesetzt. Einige verschieden markierte Phosphonate, wie z.B. ^{99m}Tc-markierte Phosphonate oder ¹⁸⁸Re-Komplexe werden als radioaktive Marker verwendet, um im Skelett das Vorhandensein, den Ort und das Ausmaß von Krankheiten, wie Osteomyelitis, Knochen-Neoplasien, Arthritis oder von Knocheninfarkten darzustellen.

Die wichtigste pharmakologische Wirkung von Bisphosphonaten ist die Hemmung der Knochenresorption. Sie haben wie das Pyrophosphat eine hohe Affinität zum Hydroxylapatit, dem Hauptbestandteil vom Knochen, und verhindern sowohl dessen Wachstum als auch dessen Auflösung. Ausserdem inaktivieren sie knochenabbauende Zellen, Osteoklasten genannt, indem sie ihre Apoptosis herbeiführen. Normalerweise arbeiten die Osteoklasten mit den knochenaufbauenden Zellen, den Osteoblasten, zusammen, um den bestehenden Knochen wieder aufzubauen. Sie visieren Knochenareale an, die eine hohe Osteoklastenaktivität aufweisen und sie tragen dazu bei, dass das normale Verhältnis zwischen Osteoblasten- und Osteoklasten-Aktivität wiederhergestellt wird.

Bisphosphonate kommen in der Therapie von Knochenkrankheiten zum Einsatz, zumeist bei Morbus Paget, Hypercalcämie, Osteoporose und Neoplasien.

Ein weiterer Vorteil dieser Gruppe ist, dass sie die Apoptose von Tumorzellen bewirken können. Deshalb spielen sie in der Krebstherapie eine große Rolle (z.B. bei Brustkrebs, bei Metastasen, bedingt durch Prostatakrebs, oder beim Multiplen Myelom).

Derivate, die aus acyclischen nucleosidischen Phosphonaten bestehen (z.B. Zidofovir oder Tenofovir) sind wirksam gegen eine große Vielfalt von DNA-Viren und Retroviren verursachte Erkrankungen. Acyclische nucleosidische Phosphonate (ANPs) sind Analoga, bei denen ein Phosphonat über eine aliphatische Kette durch eine Etherbindung an ein Purin oder ein Pyrimidin gebunden ist. Sobald diese Analoga in der Zelle phosphoryliert werden, konkurrieren sie mit den natürlich vorkommenden Nukleotiden bei der Nukleinsäure Synthese, folglich wird die Virusreplikation in den infizierten Zellen herabgesetzt oder verhindert.

Die antivirale Wirksamkeit von ANPs wird auch in der Tiermedizin ausgenutzt. Sie sind potente Inhibitoren des Feline Immunodeficiency Virus (FIV). FIV ähnelt dem HI-Virus in Bezug auf morphologische, physikalische und biochemische Eigenschaften [Vahlenkamp, T.W., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39, 746-749 (1995)].

Zielgerichtete Applikation von Wirkstoffen / zielgerichtete Liganden

Aufgrund der außergewöhnlichen Affinität der Bisphosphonate zu Hydroxylapatit wurde auch ihre Eignung für die zielgerichtete Applikation von pharmakologisch wirksamen Substanzen am Knochen untersucht. Ein Beispiel dafür ist die Verbindung von dem Bisphosphonat, welches eine hohe Affinität zum Knochen aufweist, und Wachstumsfaktoren (z.B. Bovines Serum Albumin), die die Fähigkeit besitzen, das Knochenwachstum zu stimulieren. Radioisotope, antineoplastische Wirkstoffe und anti-inflammatorische Substanzen sind auch bereits an diese zielgerichteten Liganden gebunden worden [Uludag, H., Curr Pharm Des., 8, 1929-44 (2002)].

Fujisaki et al. haben ein neues Wirkstoff-Transport-System, das Osteotropic Drug Delivery System (ODDS) entwickelt. Es basiert auf einem Pro-Pharmakon, welches aus einem Bisphosphon-Rest besteht, der an einer Verbindung von Spacer-Molekül und Wirkstoff hängt [J. Drug Targeting, 3, 273-282 (1995)].

Der Ausdruck „zielgerichtete Wirkstoff-Applikation,“ umfasst Substanzen, die eine zeitkontrollierte Abgabe, eine organspezifische Applikation, Schutz, verlängerte in vivo Wirkung und eine Abnahme der Toxizität der Wirkstoffe ermöglichen. Viele Trägersysteme,

wie z.B. Polymere, Nanopartikel, Mikrosphären, Mizellen, Protein-Trägersysteme, DNA-Komplexe, wie auch Liposomen, sind angewendet worden, um die Zirkulationszeit von verschiedenen Molekülen zu verlängern, um sie an die gewünschten Wirkorte zu bringen, und um sie vor dem Abbau im Plasma zu schützen. Liposomen wurden bisher als Wirkstoffträger sehr vielseitig eingesetzt.

Sie weisen kolloide, vesikuläre Strukturen auf der Basis von (Phospho)-Lipid-Doppelmembranen auf.

Wegen dieser strukturellen Eigenschaften können sie sowohl hydrophile als auch hydrophobe Moleküle einlagern. Außerdem sind Liposomen bioabbaubar und im Wesentlichen ungiftig, da sie aus natürlichen Biomolekülen bestehen.

Ein limitierender Faktor der Liposomen als Wirkstoffträger stellt ihre Zersetzung durch Makrophagen (Kupfer-Zellen) in der Leber und der Milz direkt nach intravenöser Gabe dar.

Die Geschwindigkeit und der Umfang ihrer Aufnahme ist abhängig von der Membran-Rigidität, der Liposomen-Größe und der Dosis. Eine Modifikation der Liposomenoberfläche kann den unerwünschten Abbau durch Makrophagen vermindern. Durch das Anbinden von PEG-Einheiten an die äußere Membran kann die Zirkulationszeit deutlich erhöht werden (langzirkulierende Liposomen). Alternativ können auch zielgerichtete Moleküle (homing molecules) an die Liposomdoppelschichten angeheftet werden, um diese Strukturen spezifisch für den Wirkort zu machen, z.B. Immunoliposomen (Liposomen, die an ihrer Oberfläche kovalentgebundene Antikörper als zielgerichteten Liganden aufweisen), diese können auch mit langzirkulierenden Eigenschaft ausgestattet sein [Crommelin, D. J. A. et al., Business Briefing: Pharmatech, 1-6 (2002)].

Otsubo und Mitarbeiter untersuchten die Wirksamkeit von Amphotericin B eingebettet in langzirkulierende Liposomen (Ambisome), welche mit einem Antikörper modifiziert wurden, der spezifisch für das Lungen-Endothelium ist und gegen die invasive Lungen-Aspergillose bei Mäusen eingesetzt wird [Antimicrobial Agents Chemother., 42, 40-44 (1995)].

Passive zielgerichtete Applikation

Langzirkulierende Liposomen haben die Tendenz, in Geweben zu akkumulieren, welche ein durchlässiges Endothelium aufzeigen. Diese „passiven Eigenschaften der zielgerichteten Applikation,“ sind sehr nützlich für die zielgerichtete Applikation an Tumorgewebe, da die Anordnung der Blutgefäße der meisten Tumore ausreichend durchlässig für Liposomen ist. Da außerdem das lymphatische Gewebe in Tumoren zumeist nicht voll entwickelt ist, neigen die extravasierten Liposomen dazu, im Zwischenraum der Tumorgewebe zu bleiben.

Langzirkulierende Liposomen wurden häufig als Träger für Krebstherapeutika eingesetzt, wie z.B. Doxorubicin [Vail et al., Clin. Cancer Res., 4, 1567-1571 (1998)], Cisplatin, Vincristine und Camptotecin.

Cholesterol

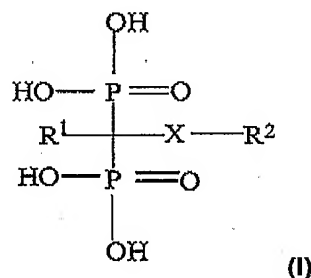
Cholesterol ist von der Struktur hergesehen ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen. Es beeinflusst die physikalischen Eigenschaften der Membran, insbesondere ihre Fluidität. Es wird sehr häufig in der Pharmazeutischen Industrie eingesetzt, insbesondere als Bestandteil von Liposomen. Cholesterol hat die Eigenschaft Membranen steifer zu machen. Der Zusatz von Cholesterol überführt die Membran in einen geordneten, fluiden Zustand über einen großen Temperaturbereich. Außerdem wurde der Gebrauch neusynthetisierter Cholesterolderivate schon sehr früh untersucht. Die Arbeitsgruppe von Baldeschwieler [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79(18):5490-3, 1982] hat verschiedene synthetische Cholesterolderivate hergestellt, wobei die Seitenketten variiert wurden, um deren Einfluss auf die Permeabilität von Vesikeln zu bestimmen.

Diese Gruppe untersuchte ebenfalls die Stabilität und die Gewebsverteilung von Lipid-Vesikeln, die durch den Einbau von einem Galactosyl-Cholesterol-Glycokonjugat modifiziert wurden.

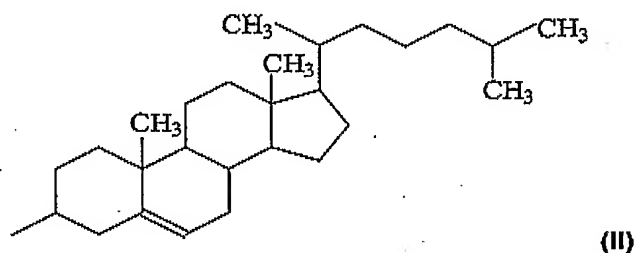
Alanazi et al. [Int. J. Pharm., 14, 255(1-2):189-97 (2003)] entwickelten neue Antitumor-Substanzen, die Cholesterol, eine Fettkette und ein Carboran als Antitumoreinheit enthielten. In diesem Fall imitiert das Cholesterol die natürlich vorkommenden Cholesterylester (als Hauptbestandteil von LDL) in Bezug auf die chemische Struktur, um als Transportmittel zu Tumorzellen durch überexprimierte LDL-Rezeptoren fungieren zu können [Int. J. Pharm., 14, 255(1-2):189-97 (2003)].



Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Bisphosphonsäuren und Derivate davon mit der folgenden Formel (I)



worin R^1 ist H, OH, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Aminoalkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl ist,
 X ist eine direkte Bindung, $-(CH_2CH_2)_n-$, $-(OCR^3HCH_2)_m-$, R^3 ist H oder CH_3 ,
 $-(CR^4HCH_2O)_o-$, R^4 ist H oder CH_3 , $-(OCR^5HCH_2)_m-(C_1-C_6)-$, worin R^5 H oder CH_3 ist,
 $-(OCR^6HCH_2)_m-(C_1-C_6)-$, worin R^6 H oder CH_3 ist.
 R^2 ist ein Rest mit der Formel (II)



oder eine Fettsäurekette, bestehend aus 8 bis 22 Kohlenstoff-Atomen.

Die beanspruchte Verbindung kann zur Herstellung liposomaler Zubereitungen und zur Herstellung von Medikamenten, die zur Behandlung von Tieren und Menschen verwendet werden können, eingesetzt werden.

Bevorzugte Darstellungen der vorliegenden Erfindung sind in den Beanspruchungen definiert.

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I), vorzugsweise eine Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure der Formel (I), ihre löslichen Salze und Konjugate davon, mit oder ohne Spacer-Molekül, dargestellt durch X in Formel (I) und ihre Herstellungsmethode, sowie technische und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder analoge Konjugate wie (Do)-decanbisphosphonsäure oder Palmitylbisphosphonsäure enthalten.

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung von Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure und ihrer Derivate als Chelat-Komplexbildner für di- und trivalente

Metallionen in technischen und industriellen (z.B. pharmazeutischen) Anwendungen zur Verfügung.

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung von Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure und ihren Derivaten als Korrosionsschutzmittel in technischen und industriellen Anwendungen zur Verfügung.

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung von Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure und ihren Derivaten als Träger für therapeutische Wirkstoffe, wie z.B. Knochenkrebstherapeutika, die im Knochenwebe und im Knochenmark von Mensch und Tier eingesetzt werden sollen, zur Verfügung.

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung von Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure und ihren Derivaten als Diagnostika zur Verfügung.

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung von Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure und ihren Derivaten als Transportmolekül für divalente Kationen, insbesondere als zielgerichteter Ligand von Calciumionen für die Behandlung von Calcium-Metabolismus-Erkrankungen, zur Verfügung.

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Behandlung von Knochenmetastasen, die Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure, ihre Derivate oder ihre chemischen Analoga als Molekül mit hoher Knochenaffinität und einem pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

In einer Hinsicht ist das Bisphosphonat-Derivat an ein langzirkulierendes Liposom gebunden, welches mit einem Uron-Säure-Derivat als Ummantelungssubstanz modifiziert ist.

Die Formulierung umfasst auch wenigstens eine aktive Substanz, die aus folgenden, aber nicht ausschließlich aus diesen, ausgewählt werden kann: Krebstherapeutika, Antibiotika oder Antisense Oligonukleotide.

In anderer Hinsicht wird die Zusammensetzung auf die Art der Applikation ausgewählt aus intravenöse oder orale Weise, ist aber nicht darauf beschränkt.

Beispiele

Beispiel 1: Zubereitung von Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure



DK

Cholesterylchlorid wurde über die entsprechende Grignardverbindung in die Carbonsäure überführt (Ausbeute: 35%). Dieses Produkt wird dann in Gegenwart von Oxalylchlorid in das Säurechlorid umgewandelt (Ausbeute: 95%).

6,5 g (0,015 mol) Säurechlorid wird in 150 mL THF gelöst. Unter Stickstoff wird langsam 13,4 g (0,045 mol) $P(OSiMe_3)_3$ bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 3 h gerührt.

Danach werden 0,5 mL (0,03 mol) Wasser zugefügt und die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum bei 90°C abgezogen.

Der Feststoff wird in Ethylacetat gelöst und 1 h unter Rückfluss gekocht.

Dann wird abfiltriert und der verbleibende Feststoff zweimal mit Hexan gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum (0,001 Torr) getrocknet (Ausbeute: 81%). Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure: MS: Molekulation m/z 561 $[M+H]^+$; ^{31}P -NMR δ = 21.6 ppm.

Beispiel 2: Leerliposomen bestehend aus Dodecan-bisphosphonsäure

Liposomen enthaltend Soja-Phosphatidylcholin, Cholesterol, Palmityl-D-glucuronid und Dodecanbisphosphonsäure in einem molaren Verhältnis von 1,0:0,3:0,1:0,1 (100 mg/ml) wurden mit Ultraschall hergestellt. Der Teilchendurchmesser betrug 120 ± 40 nm. Er wurde durch Photonenkorrelationsspektroskopie (light scattering) bestimmt.

Beispiel 3: Leerliposomen bestehend aus Palmitylbisphosphonsäure

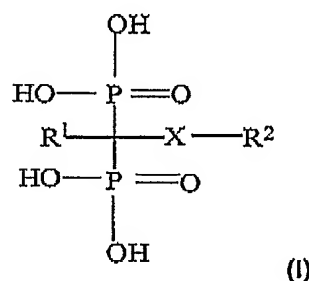
Liposomen enthaltend Soja-Phosphatidylcholin, Phosphatidylglycerol, Palmityl-D-glucuronid und Palmitylbisphosphonsäure in einem molaren Verhältnis von 1,0:0,2:0,1:0,1 (100 mg/ml) wurden mit Ultraschall hergestellt. Der Teilchendurchmesser betrug 120 ± 40 nm. Er wurde durch Photonenkorrelationsspektroskopie (light scattering) ermittelt.

Beispiel 4: Leerliposomen bestehend aus Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure

Liposomen enthaltend Soja-Phosphatidylcholin, Cholesterol, Palmityl-D-glucuronid und Cholesteryl-3-hydroxy-bisphosphonsäure in einem molaren Verhältnis von 0,5:0,14:0,05:0,03 (50 mg/ml) wurden mit Ultraschall und Hochdruckfiltration hergestellt. Der Teilchendurchmesser betrug 120 ± 40 nm. Er wurde durch Photonenkorrelationsspektroskopie (light scattering) ermittelt.

Ansprüche

1. Bisphosphonsäure Derivate mit der allgemeinen Formel (I)



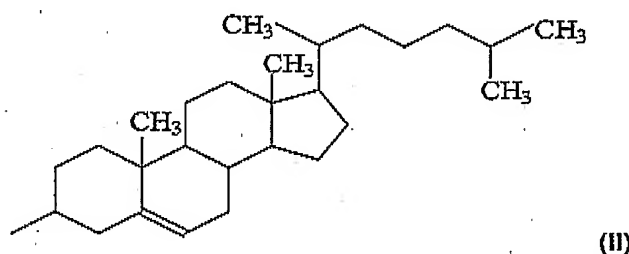
worin R^1 H, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Hydroxyalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Aminoalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Halogenalkyl}$ ist,

X ist eine direkte Bindung, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{OCR}^3\text{HCH}_2)_m-$, R^3 ist H oder CH_3 ,

$-(\text{CR}^4\text{HCH}_2\text{O})_o-$, R^4 H oder CH_3 , $-(\text{OCR}^5\text{HCH}_2)_m-(\text{C}_1\text{-C}_6)-$, worin R^5 H oder CH_3 ist,

$-(\text{OCR}^6\text{HCH}_2)_m-(\text{C}_1\text{-C}_6)-$, worin R^6 H oder CH_3 ist,

R^2 ein Rest mit der Formel (II) ist



oder eine Fettsäurekette, bestehend aus 8 bis 22 Kohlenstoff-Atomen.

2. Bisphosphonsäure Derivate nach Anspruch 1, worin R^1 OH ist und R^2 ein Rest ist, der der allgemeinen Formel (II) entspricht.
3. Bisphosphonsäure Derivate nach einem den Ansprüche 1 oder 2, worin wenigstens eine der OH-Bindungen an das P durch eine Trimethylsilylgruppe ersetzt ist.

4. Verwendung der Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) oder ein Derivat davon als Molekül, welches eine sehr hohe Affinität zum Knochen aufweist und/oder als Diagnostikum.
5. Verwendung nach Anspruch 4, worin die Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) an ein aktives Agens gebunden ist.
6. Verwendung nach dem Anspruch 5, worin die Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) an ein Diagnostikum gebunden ist.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, worin die Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) oder Derivate davon als Liganden mit hoher Knochenaffinität gebunden an einen pharmazeutisch akzeptablen Träger verwendet werden.
8. Verwendung nach Anspruch 4, worin die Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) als Transportmolekül für divalente Kationen eingesetzt wird.
9. Verwendung der Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) als Chelatkomplexbildner für technische und industrielle Anwendungen.
10. Verwendung der Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) als Korrosionsschutzmittel für technische und industrielle Anwendungen.
11. Verwendung nach Anspruch 7, worin das Konjugat ausgewählt ist aus Liposomen, Nanopartikeln, Nanospheres, Nanokapseln, Mizellen oder Polymersystemen.
12. Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ihre Derivate und eine Mischung von Phospholipiden, einschließlich einem Uronsäure-Derivat als Ummantelungsmaterial oder einem anderen Ummantelungsmaterial, enthält, unabhängig von der Menge, Art und Konzentration der einzelnen Bestandteile.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, die Palmityl-D-glucuronid oder Galactosyl-D-glucuronid als Uronsäure-Derivate in Konzentrationen von 0,1 bis 25 mol% enthält.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 12, die Polymere enthält.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 12 oder 14, die Polyvinylpyrrolidone oder Polyethylenoxide enthält.
16. Zusammensetzung, nach einem der Ansprüche 12 bis 15, worin die Phospholipide Phosphatidylcholin, Phosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylsäure, Sphingomyelin, Ceramid in ihren natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Formen sowie Stearylamin und Cholesterol umfassen.
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 16, in welcher das Phospholipidgemisch Dipalmitoylphosphatidylcholin und Dimyristoylphosphatidylglycerol enthält.
18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 17, worin mindestens eine aktive Substanz in beliebiger Konzentration enthalten ist.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 17, worin eine oder mehrere aktive Substanzen ausgewählt aus pharmazeutisch wirksamen Substanzen, Diagnostika, Desinfektionsmitteln, Chemikalien und Magnetpartikeln enthalten sind.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, worin die pharmazeutisch/pharmakologisch aktiven Substanzen aus den folgenden, aber nicht ausschließlich aus diesen ausgewählt sind: Krebstherapeutika, Virustatika, Antibiotika, antimykotische, antiinflammatorische, das Knochengewebe stimulierende oder das Knochengewebe unterdrückende Substanzen.
21. Zusammensetzung nach Anspruch 20, worin die Antibiotika aus den folgenden, aber nicht ausschließlich aus diesen ausgewählt sind: Aminoglykoside, Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline, Makrolide, Lincosamide, Fluoroquinolone, Streptogramine, Nitroimidazole, Azole, Polyene, Polypeptid-Antibiotika, antibiotische Oligonukleotide, insbesondere Gentamycin, Amikacin oder Tobramycin, Nafcillin oder Piperacillin, Cefepim oder Cefuroxim, Tetracyclin oder Doxycyclin, Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin, Klindamycin, Ciprofloxacin oder Moxifloxacin, Dalfopristin oder Quinupristin, Metronidazol, Miconazol oder Ketoconazol, Amphotericin B, Vancomycin oder Bacitracin.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 20 worin das Krebstherapeutikum ausgewählt ist aus Folsäureantagonisten, Alkylantien, Antimetaboliten, Purinantagonisten, Pyrimidinantagonisten, Pflanzenalkaloiden, Anthracyclinen, Hormonantagonisten, Aromataseinhibitoren, Bisphosphonaten oder Antisense Oligonukleotiden.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 19 oder 20, worin die pharmazeutisch wirksame Substanz ausgewählt ist aus Sulfamethoxazol oder Sulfadiazin, Cisplatin oder Procarbazin, Methotrexat, Mercaptopurin, Fluorouracil oder Cytarabin, Vinblastin, Vincristin, Etoposid oder Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Pirarubicin, oder Daunorubicin, Goserelin oder Aminoglutethimid, Etidronat, Pamidronat, Risedronat oder Clodronat.
24. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 23 worin Duplexmoleküle enthalten sind, die aus kovalentgebundenen Fluoruracilen und Cytosinarabinsiden bestehen.
25. Verfahren zur Herstellung einer liposomalen Zubereitung, die Bestandteile gemäß den Ansprüchen 12 bis 24 enthält, durch Ultraschall, Hochdruckextrusion, oder Hochdruckhomogenisation der Rohmischung von Palmityl-D-glucuronid, Phospholipiden, einer Bisphosphonsäure oder einem Derivat davon mit der allgemeinen Formel (I) und beliebigen einzelnen oder Kombinationen von aktiven Substanzen, um ein definiertes Liposomenprodukt mit einem mittleren Partikeldurchmesser von 30 bis 1000 nm zu erhalten.
26. Liposomale Zubereitung nach Anspruch 25, die eine wässrige Dispersion ist.
27. Liposomale Zubereitung nach Anspruch 26, das eine Lyophilisat ist.
28. Liposomale Zubereitung nach Anspruch 27, worin das Lyophilisat ein Inhalat ist.
29. Verwendung einer Zusammensetzung nach den Ansprüchen 26 und 27 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Human- und Tierkrankheiten.
30. Verwendung nach Anspruch 29 zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen zur Injektion oder Inhalation.